

# ENDOKARDITTPROFYLAKSE

## -ENDREDE RETNINGSLINJER-

Stud.med. Guro Nymann Vangen

Hovedveileder: Overlege/Professor dr. med. Drude Fugelseth,  
Nyfødtintensiv avdeling, Kvinne- og barneklubben,  
Oslo Universitetssykehus, Ullevål

Biveileder: Overlege dr.med. Leif Brunvand,  
Barnemedisinsk avdeling, Kvinne- og barneklubben,  
Oslo Universitetssykehus, Ullevål



Prosjektoppgave i profesjonsstudiet i medisin

Det medisinske fakultet

Universitetet i Oslo

Høsten 2010

## Innhold

Abstract .....	4
Forkortelser .....	5
Innledning.....	6
Endokarditt.....	6
Patogenese .....	6
Mikrober som forårsaker infeksjøs endokarditt .....	7
Risikopasienter .....	7
Endokarditt, body piercing og tatovering.....	8
Endokardittprofylakse .....	9
God tannhelse .....	9
Antimikrobiell profylakse .....	9
Behandling av infeksjoner .....	10
Forebygging av endokarditt ved ikke-medisinske prosedyrer .....	10
Bruk av antitrombotisk behandling.....	10
Hensikten med oppgaven.....	10
Materiale og metode.....	10
Resultat.....	11
Utvikling i anbefalinger av endokardittprofylakse .....	11
Utvikling internasjonalt .....	12
American Heart Association (AHA) fra 1955 til 1997 .....	12
Franske anbefalinger fra 2002.....	13
European Society of Cardiology (ESC) 2004 .....	13
British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) 2006 .....	14
American Heart Association (AHA) 2007/ 2008 .....	14
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2008 .....	16
European Society of Cardiology (ESC) 2009 .....	18
Retningslinjer i Norge .....	18
Antibiotikaprofylakseregimet.....	19
Retningslinjer for IE-profylakse ved body art.....	19
Retningslinjer knyttet til endokarditt og antitrombotiske medikamenter .....	20
Diskusjon .....	20
Retningslinjenes generelle utvikling.....	20
Hvilke pasientgrupper har økt risiko for IE? .....	20

IE profylakse og antibiotika .....	21
Generell utvikling .....	21
Er det fordeler ved prosedyrerelatert antibiotikaprofylakse? .....	22
Ulemper ved antibiotikabruk .....	23
Er ulempene større enn fordelene? .....	24
IE-profylakse, informasjon og god munnhygiene.....	25
IE-profylakse og body art.....	25
IE profylakse og antitrombotiske medikamenter.....	26
Konklusjon/ Oppsummering.....	27
Litteraturliste.....	29

## **Abstract**

### ***Background***

Infectious endocarditis is an uncommon, potentially life-threatening disease. Recommendations for prophylaxis have been published for more than 50 years. Traditionally, antibiotic prophylaxis has been given before dental and a number of other interventional procedures to many patient groups with cardiac conditions associated with increased risk of infectious endocarditis. Several changes in guidelines have been published in the last decade. The purpose of this study was to take a closer look at the changes in guidelines and to discuss the prophylaxis recommendations available today.

### ***Method***

In this study, relevant international papers from 1997 to present date were detected via Medline/ PubMed and Internet sources. Papers relevant to the discussion of prevention of endocarditis were used.

### ***Results***

All guidelines strongly advised good oral hygiene and regular dental care for the prevention of infectious endocarditis. Most of the guidelines also advised the use of prophylactic antibiotics, but only to patient groups with cardiac conditions associated with highest risk of infectious endocarditis and/or the highest risk of adverse outcome from the disease. Currently, the Norwegian and American Heart Associations advise antibiotic prophylaxis during high-risk dental procedures and invasive procedures in the respiratory tract; the European Society of Cardiology recommends prophylaxis only during dental procedures; and in the latest update from the National Institute of Clinical Excellence no antibiotic prophylaxis is recommended for any of the groups. There was no consensus for prophylactic guidelines related to body art procedures. Antithrombotic treatment was not included in any of the guidelines.

### ***Conclusion***

The trend during the last decade has been to reduce the use of antibiotic prophylaxis by recommending fewer doses, including fewer patient groups and procedures. The main reason for this seems to be lack of evidence for the effect of prophylaxis and the potential adverse effects in patients with severe allergy to antibiotics, in addition to the potential for developing resistant strains.

## Forkortelser

AHA = American Heart Association

ASA = acetylsalicylsyre

ASD = Atrie Septum Defekt

BSAC = British Society of Antimicrobial Chemotherapy

CHD = Congenital Heart Disease/ medfødt hjertesykdom

ESC = European Society of Cardiology

GI-traktus = Gastrointestinaltraktus

HACEK = Haemophilus spesies arter, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae

IE = Infeksiøs endokarditt

NBTE = Ikke bakteriell trombotisk endokarditt

NICE = National Institute for Health and Clinical Excellence

PDA = Persisterende Duktus Arteriosus

UG-traktus = Urogenitaltraktus

VSD = Ventrikkell Septum Defekt

## Innledning

### Endokarditt

Infeksiøs endokarditt (IE) er en mikrobiell infeksjon av endokard og hjerteklaffene, vanligvis forårsaket av bakterier (1). Diagnosen inkluderer også infeksjoner i de store intrathorakale blodårene og på intrakardiale fremmedlegemer (2). IE er en sjelden tilstand. Insidensen angis mellom 3-10 per 100.000 personår, er lavest for de yngste pasientene, men øker dramatisk med alder. Mann:kvinnratio er 2:1, uten at den høyere andelen menn er forstått (3). Til tross for fremskritt både når det gjelder diagnose og behandling, er tilstanden fremdeles livstruende med betydelig mortalitet (rapportert fra under 10% til over 50%) og morbiditet (1;3-6).

### Patogenese

Det normale klaffeendotel er resistent mot kolonisering av sirkulerende bakterier og infeksjon. IE kan oppstå ved at både mekaniske og inflammatoriske lesjoner bidrar til bakterienedslag i vevet (3;6).

Turbulent blodstrøm som oppstår ved ulike former for medfødte og ervervede hjertesykdommer, kan traumatisere endotelet og danne grunnlag for nedslag av blodplater og fibrin (7). Mekanisk skade av endotelet resulterer i eksponering av underliggende ekstracellulære matrix-proteiner, produksjon av vevsfaktorer og deponering av fibrin og blodplater som ledd i en normal tilhelingsprosess. Dannelsen av en slik non-bakteriell trombotisk endokarditt (NBTE) bidrar til bakteriell adheranse og infeksjon (3;7).

Utvikling av IE kan også oppstå ved at lokal inflammasjon trigger endotelcellene til å uttrykke integriner i beta 1 familien. Disse binder sirkulerende fibronektin og det dannes en overflate som særlig *Stafylokokkus Aureus* med fibronektinbindende proteiner kan feste seg til (3).

Utviklingen av IE er antatt som følge av komplekse interaksjoner mellom nevnte prosesser og patogener med koloniseringspotensiale i blodstrømmen. Forbigående bakteriemi kan oppstå ved traume på slimhinner eller hud som er tett kolonisert med mikroflora. Spesielt gjelder dette rundt tennene, i orofarynx, GI-traktus, uretra og vagina. Hvilke mikrober som entrer blodbanen er dermed avhengig av mikrofloraen på lokalisasjonen for slimhinne- eller hudskaden (7).

En viktig virulensfaktor i utvikling av endokarditt er mikrobens evne til adheranse. Mikroorganismer adherente til vegetasjonen kan trigge vevsfaktorer fra lokale monocytter som stimulerer til ytterligere nedslag av fibrin og blodplater til overflaten. Mikroorganismene blir dermed pakket inn og utilgjengelig for vertens forsvar. Enkelte bakterier, for eksempel *Stafylokokkus Aureus*, gjemmer seg

også inni endotelcellene (6;7). Vevsinvasjon og abscessdannelse er primære egenskaper ved IE (6). Mer enn 90% av mikroorganismene i en klaffevegetasjon er metabolsk inaktive og er derfor mindre responsive til den baktericide effekten av antibiotika (7).

### **Mikrober som forårsaker infeksjons endokarditt**

Selv om bakteriemi kan forekomme i mange situasjoner og ved ulike invasive prosedyrer, er visse bakterier hovedårsaken til endokarditt (8). Dette gjelder særlig stafylokokker, streptokokker og enterokokker, som er mikrober med evne til å feste seg til skadede klaffer, trigge lokal prokoagulant aktivitet og ernære infiserte vegetasjoner for å overleve. Videre har de evne til å gjøre seg utilgjengelig for antibiotika og kroppens immunforsvar (3). Det klassiske mønsteret har vært at streptokokker har vært den dominerende mikrobe (3;9). En oversiktsartikkel av 26 publikasjoner publisert i perioden 1993 til 2003, som omhandler 3784 episoder av IE, viste at stafylokokker kan ha overtatt som ledende mikrobielle årsak til IE (6). Et utvalg av studiene viste at stafylokokker (aureus og koagulase-negative epidermidis), streptokokker og enterokokker sto for mer enn 80% av IE-tilfellene hos pasienter med native klaffer, med fordelingen stafylokokker 44%, streptokokker 31% og enterokokker 8%. Mikroorganismer i HACEK-gruppen (Gruppe av Gram negative bakterier omfattende: Haemophilus spesies arter, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae) utgjorde 4%. Dominerende mikrobe varierte mellom ulike risikogrupper. Blant intravenøse rusmisbrukere dominerte Stafylokokkus Aureus med 69%. Stafylococcus Aureus var også årsaken til mer enn 2/3 av IE som oppstod innen 60 dager etter klaffeprotese kirurgi, mens under 1/3 av blodkulturene var negative. Ved infeksjon senere enn 60 dager etter klaffekirurgi hos pasienter med klaffeprotoser var fordelingen noe færre enn 50% stafylokokker (Aureus og Epidermidis), 26% orale streptokokker (viridans), 8% andre streptokokker, 7% enterokokker og 1% HACEK-gruppen. Ovennevnte resultat med stafylokokkdominans kan skyldes utvalgsskjevhet, fordi denne trenden ikke sees i populasjonsbaserte epidemiologiske studier. I utviklingsland opprettholdes det klassiske mønsteret, men det er store geografiske variasjoner (3).

### **Risikopasienter**

Noen pasienter med hjertefeil/-sykdom har en økt risiko for å utvikle IE. Predisponerende faktorer har endret seg de siste 50 årene. Insidensen av reumatisk hjertesykdom er betydelig redusert i den vestlige verden, mens betydningen av kunstige hjerteklaffer, nosokomiale infeksjoner og intravenøst narkotikamisbruk har økt (1).

IE kan klassifiseres i fire kategorier: IE i nativ klaff, IE i kunstig klaff, IE hos intravenøse rusmisbrukere og nosokomial IE (6). En viktig iatrogen risikofaktor er hemodialyse. Risikoen ved nativ klaff er assosiert med medfødte hjertefeil og kronisk reumatisk hjertesykdom; mitralklaffeprolaps,

mitralinsuffisiens og degenerativ klaffesykdom (som aortastenose og mitralinsuffisiens) (6). Det er også bred enighet om at tidligere gjennomgått IE innebærer høy risiko (1-3;7-10).

Medfødte hjertefeil (congenital heart defects, CHD) er hyppigste medfødte misdannelse og finnes hos ca 8 av 1000 levende fødte (11;12). Da insidensen av reumatisk feber er redusert (1), er medfødte hjertefeil nå den vanligste hjertesykdom hos barn i den vestlige verden (11). På grunn av økt behandlingstilbud ved komplekse hjertefeil, har også populasjonen av barn og voksne med medfødte hjertefeil økt betydelig de siste tiår og er hovedutgangspunktet for IE hos de yngste pasientene (3).

Rapportert insidens av IE er 15-140 ganger høyere hos pasienter med medfødte hjertefeil enn i den generelle befolkningen (3). Enkle defekter som atrie septum defekt (ASD) sekundum og pulmonalklaffeanomalier, har lav risiko. Ved mer komplekse hjertemisdannelser med multiple defekter vil hver av defektene bidra til å øke den totale risikoen. Flere rapporterer at kunstig materiale og komplekse cyanotiske hjertefeil hos de yngste pasientene (opptil 2 år) er de to faktorene som er assosiert med den dårligste prognosen for IE (3). Det mikrobielle mønsteret ved medfødte hjertefeil skiller seg ikke fra ervervet hjertesykdom (3).

## **Endokarditt, body piercing og tatovering**

### ***Prevalens av body art***

"Body art" er nå svært vanlig. "Body piercing" finnes blant alle sosiale grupperinger og aldersgrupper, men med størst konsentrasjon blant ungdom og unge voksne mellom 15 og 30 år (13). Undersøkelser gjort blant universitets-studenter i USA i 2001 og 2006 viser en stabil prevalens av piercing på 51% (inkludert øreflipp) og tatovering på 23% (14). En annen undersøkelse fra USA i 2006 viste en piercingprevalens på 30% (ekskludert øreflipp) og en tatoveringsprevalens på 36% blant 18-25-åringer, mens tilsvarende tall var henholdsvis 6% og 10% for aldersgruppen 41-64 år (15).

### ***Body art og IE***

Ved body piercing stikkes en nål gjennom hud eller brusk for å danne en kanal til bruk for kroppsdekorasjon med smykker og lignende (13). Dette er således en fysisk invasiv prosedyre. Selvrapporterte lokaliserte body piercing infeksjoner ligger mellom 17-69% (16). Områder med relativt lav blodgjennomstrømning (øreflipp og navle) eller høy bakteriekonsentrasjon (tunge og leppe) er lokalisasjoner med høyest risiko for komplikasjoner med infeksjoner (16). IE er en sjelden komplikasjon av body piercing og tatovering. Body piercing kan gi bakteriemi og trigge IE både ved selve piercingprosedyren, men også i tiden etter piercingen er etablert. Tidlig tilheling av piercingområdet er avhengig av lokalisasjon, men det kan ta fra 2 uker opptil 9 måneder.



Epitelialisering og forsterkning av piercingområdet tar omtrent et år. Bakterienedslag på smykkene eller skader på epitelet kan gjøre piercingstedet til en inngangsport for mikrober (16). At prosedyren ofte utføres av ikke-medisinsk personell og under uhygieniske forhold representerer også en potensiell risiko (17).

Ikke medisinske prosedyrer som piercing og tatovering er selvsagt aktuelle for barn og ungdom med CHD. Den økende overlevelse ved komplekse hjertefeil kombinert med en økende frekvens av body piercing hos denne aldersgruppen kan potensielt resultere i et økt antall tilfeller av IE (17).

Frekvensen av publiserte rapporter om IE tilfeller relatert til body art er vesentlig høyere på 2000-tallet enn den var mellom 1991 og 1999 (16;18). En oversiktsartikkel (16) over publikasjoner av IE og body art fra 1985 til 2007 viste 22 tilfeller siden 1991, hvorav 19 av disse er rapportert etter 2001. Medfødte hjertefeil forekom i 9 av tilfellene. Syv tilfeller var knyttet til piercing av tunge, 6 til øreflipp, 5 til navle, 1 til leppe, 1 til nese og 1 til brystvorte. I tillegg er det et rapportert tilfelle av IE hos en mann med CHD som gjennomgikk månedlige tatoveringer over en femårsperiode (19). Pasientenes alder var mellom 12 og 30 år, i gjennomsnitt 20 år. 12 pasienter var kvinner og 10 menn. Symptomene på IE oppstod 1 uke til 3 måneder etter body artprosedyren ble gjennomført (16).

## **Endokardittprofylakse**

Da behandling av etablert IE er problematisk og ofte med nedslående resultat, bør tilstanden forebygges. Endokardittprofylakse er relevant for mange barn med medfødte hjertefeil. Gjeldende anbefalinger til endokardittprofylakse er felles for barn og voksne og kan skje på ulike måter.

### **God tannhelse**

God tannhelse og tannhygiene er sentralt i forebygging av endokarditt og har lenge vært sentralt i retningslinjene for endokardittprofylakse. American Heart Association (AHA) vektla dette for første gang i 1972 (7).

### **Antimikrobiell profylakse**

Antimikrobiell profylakse kan defineres som bruk av antimikrobielle midler før det har oppstått infeksjon i den hensikt å unngå at infeksjon oppstår og kan gis i ulike situasjoner der bakteriemi forventes (20). Profylaktisk bruk av antimikrobielle midler bør vanligvis unngås og skal reserveres de tilfeller hvor man bevisst har overveid at fordelene overvinne ulempene (21). Kriterier for antibiotikaprofylakse inkluderer følgende: "Helsegevinster må overveie risiko ved å bruke antibiotika.

Valget av type antibiotika bør gjøres basert på den mikroorganismen som mest sannsynlig forårsaker infeksjonen. Kost-nytte-ratioen bør være akseptabel" (22).

### **Behandling av infeksjoner**

Rask behandling av enhver akutt bakteriell infeksjon kan forebygge bakteriemi med spredning av infeksjon til endokard og utvikling av IE.

### **Forebygging av endokarditt ved ikke-medisinske prosedyrer**

Annen type profylakse kan innebære å unngå invasive prosedyrer som omfatter økt risiko for forbigående bakteriemi. For barn og ungdom med alvorlige hjertemisdannelser er aktuelle spørsmål om ikke-medisinske prosedyrer som piercing eller tatovering bør unngås, eller om det eventuelt er aktuelt med antibiotikaprofylakse eller andre tiltak i forbindelse med prosedyrene for å hindre utvikling av IE.

### **Bruk av antitrombotisk behandling**

Dannelse av NBTE er beskrevet som et utgangspunkt i patogenesen for IE (3;6;7;11;23). Vegetasjonene inneholder betydelig mengde fibrin og trombocytter. En kan derfor stille spørsmålstegn ved om antitrombotisk behandling spiller noen rolle i forbindelse med forbygging av endokarditt.

### **Hensikten med oppgaven**

Hensikten med oppgaven var å få oversikt over de mest relevante internasjonale og norske retningslinjene for endokardittprofylakse knyttet til profylaktisk antibiotika, men også andre forebyggende tiltak. Hovedmålet var å se på utviklingen i retningslinjer publisert fra og med 1997, de vesentligste endringene, hvordan status er i dag internasjonalt og i Norge og hvorvidt det foreligger konsensus på området. Derneft var det et mål å fokusere på det som er angitt spesielt i forhold til ikke medisinske inngrep som piercing, tatovering og lignende, da dette er en problemstilling særlig relevant for barn og ungdom med hjertefeil. Hvorvidt antitrombotisk behandling spiller en rolle i forebyggingen av endokarditt var også av interesse.

### **Materiale og metode**

Oppgaven er en litteraturstudie. Materialet består først og fremst av norske og internasjonale anbefalte retningslinjer for endokardittprofylakse publisert fra 1997 til 2009. Oppdaterte

oversiktsartikler knyttet til endokarditt generelt, patogenese og etiologi samt særskilte problemstillinger vedrørende barn og unge er også inkludert i litteraturstudien.

Følgende søkeord ble benyttet i ulike kombinasjoner: infectious endocarditis, prophylaxis, prevention, guidelines, recommendations, microbiology, pathogenesis, congenital heart disease, valvular heart disease og pediatrics. Søkene ble hovedsakelig utført i PubMed, men det er også gjort egne søk via Helsebiblioteket, [www.hjerte.no](http://www.hjerte.no), og direkte i Tidsskrift for Den norske legeforening.

I hovedsøket ble søkeordene infectious endocarditis & prophylaxis & prevention benyttet. Relevante artikler ble valgt ut basert på overskrift, gjennomlesning av sammendrag og språk (skandinavisk/norsk, engelsk). Hovedartikler som har vært grunnlag for publisering av de ulike retningslinjene ble primært valgt, men også enkelte debattartikler skrevet som respons til nye retningslinjer har blitt gjennomgått.

Tilleggssøk ble utført på artikler knyttet til infeksjons endokarditt generelt, epidemiologi, mikrobielle årsaker og patogenese og i tillegg egne søk for å fange opp relevante tema spesielt knyttet til barn og ungdom. Ulike kombinasjoner av søkeordene over ble benyttet. Det ble også underveis behov for å gjøre et tilleggssøk med søkeordene penicillin & anaphylactic shock.

Fordi retningslinjene knyttet til endokardittprofylakse i liten grad tar for seg endokarditt sammenholdt med antitrombotiske medikamenter, ble det gjort et eget litteratursøk på dette området. Søkeordene endocarditis, antitrombotic medication, antiplatelet, ASA, aspirin, anticoagulation ble da benyttet i ulike kombinasjoner.

Tilsvarende ble det gjort egne søk for å kartlegge sammenhengen mellom body art og IE. Søkeordene endocarditis, body piercing, tatooing, antibiotic prophylaxis ble da benyttet.

Enkelte lærebøker har også vært benyttet som bakgrunnsliteratur.

## Resultat

### Utvikling i anbefalinger av endokardittprofylakse

Det har i mer enn 50 år vært gitt anbefalinger for endokardittprofylakse, spesielt med fokus på profylaktiske antimikrobielle midler. Anbefalingene har definert pasientgrupper med økt risiko for utvikling av IE, profylaktiske tiltak som burde iverksettes, hvilke situasjoner antibiotika burde gis som profylakse samt valg av medikamentregime. Det siste tiåret har anbefalte retningslinjer endret seg

dramatisk og flere land har vært aktivt involverte. De norske retningslinjene har stort sett fulgt utviklingen i anbefalingene fra AHA med siste oppdateringer i 2007/ 2008.

## Utvikling internasjonalt

### American Heart Association (AHA) fra 1955 til 1997

AHA hadde publisert sitt første dokument knyttet til endokardittprofylakse i 1955. I 1960 ble barnepopulasjonen inkludert for første gang. Det ble også satt fokus på risikoen og nødvendige strakstiltak ved penicillinresistent oral mikroflora som følge av langvarig antibiotikabehandling for å beskytte mot IE. I 1965 ble enterokokker i forbindelse med prosedyrer i gastrointestinal- og urogenitaltraktus (GI- og UG-traktus) omhandlet. God munnhygiene ble trukket fram i 1972 og ampicillin introdusert til pasienter som skulle gjennomgå prosedyrer i GI og UG-traktus. I 1977 ble pasientene kategorisert i grupper etter høy og lav risiko. Dette innebar komplekse tabeller for anbefalinger om profylakse. I 1984 ble det utarbeidet lister over hvilke prosedyrer og i 1990 en mer komplett liste over hjertelidelser og dentale eller kirurgiske prosedyrer hvor profylakse var anbefalt eller ikke (7).

AHA gjorde store endringer i 1997. Målet var da å definere klarere når profylakse var anbefalt eller ikke, øke compliance hos pasient og behandler, redusere kostnader og potensielle gastrointestinale bivirkninger og å tilstrebe mer enhetlige anbefalinger på verdensbasis (8). Konklusjonen var at de fleste tilfeller av IE ikke kunne knyttes til invasive prosedyrer og at bakteriemier vanligvis oppstod i forbindelse med dagligdagse aktiviteter. Det ble trukket fram mangelen på randomiserte, kontrollerte studier som viste hvorvidt antibiotikaprofylakse ga beskyttelse mot utvikling av IE i forbindelse med bakteriemiprodukerende prosedyrer hos pasienter med underliggende hjertesykdom. Betydningen av god tannhelse var fremdeles i fokus (8).

Pasientene ble delt inn i grupper etter høy, medium og lav (neglisjerbar) risiko basert på mulig utfall ved utvikling av IE. Det ble vektlagt om sykdomsutfallet var assosiert med høy morbiditet og mortalitet. Pasienter med høy og middels risiko ble anbefalt profylakse.

Høy risiko:

- Innsatte klaffepoteser
- Tidligere gjennomgått IE
- Komplekse cyanotiske hjertefeil (for eksempel singel ventrikkle, transposisjon av de store kar, Fallots tettrade)
- Kirurgisk konstruerte systemiske shunter og konduiter til lungepulsåren

Medium risiko:

- De fleste andre medfødte hjertefeil (som for eksempel ukorrigert persisterende duktus arteriosus (PDA), ventrikel septum defekt (VSD), ASD (ikke sekundum), koarktasjon av aorta og bikuspid aortaklaff)
- Hypertrofisk kardiomyopati
- Ervervet klaffesykdom (for eksempel reumatisk hjertesykdom )
- Mitralklaffeprolaps med lekkasje/insuffisiens og/eller fortykkede klaffer

Det ble utarbeidet en svært detaljert liste over en rekke dentale prosedyrer og prosedyrer i respirasjons-, GI- og UG-traktus hvor antibiotikaprofylakse ble anbefalt. Profylakse ble anbefalt for pasientene med høy og medium risiko ved tannbehandlinger og prosedyrer i respirasjonstraktus. For prosedyrer i GI-traktus ble antibiotikaprofylakse valgfritt ved enkelte prosedyrer for pasienter med medium risiko, mens det for prosedyrer i både GI-, UG- og respirasjonstraktus ble gitt enkelte tillegg anbefalinger for pasienter med høy risiko. Rådene var noe uklare i AHAs anbefalinger fra 1997 for hjertetransplanterte, som er immunosupprimerte og ofte utvikler klaffedysfunksjon, og de første 6 måneder etter kardiovaskulære prosedyrer (før endotelialisering er oppnådd).

### **Franske anbefalinger fra 2002**

I 2002 ble de franske retningslinjene for endokardittprofylakse fra 1992 oppdatert (9). De fokuserte på daglig bakterieoverføring fra munnhule til blod som en mer sannsynlig årsak til infeksøs endokarditt enn enkeltstående dentale prosedyrer og at selv en 100% effektiv antibiotikaprofylakse kun ville forhindre et svært lavt antall IE tilfeller. Manglende evidens for antibiotikaprofylaksens effektivitet ble omtalt. På dette grunnlag og en bekymringsfull økning i antibiotikaresistente bakterier i Frankrike, ble det foreslått en begrensning i antibiotikaprofylakse. I likhet med AHA grupperte de pasienter i høy og medium risiko. I tillegg etablerte de et system med risikogradering av prosedyrer og ulike råd om anbefaling, valgfrihet og fraråding av antibiotikaprofylakse. Totalt sett innebar dette en reduksjon i omfanget av anbefalt antibiotikaprofylakse i forhold til AHA's anbefaling fra 1997 ved en særlig begrensning i gruppen med medium risiko.

Generell hygiene ble vektlagt som den grunnleggende viktigste faktoren i forebygging av IE for å redusere sannsynligheten for bakteriemi. Munnhygiene ble presisert, men også antibiotikabehandling av ethvert infeksjonsfokus og at traumatisering av hud og slimhinner burde unngås eller følges nøye opp med hensyn på desinfisering (9).

### **European Society of Cardiology (ESC) 2004**

ESC's retningslinjer fra 2004 delte også pasientene inn etter høy og medium risiko (2) på lik linje med AHA's inndeling fra 1997 med hensyn til felles anbefalinger om antibiotikaprofylakse for de ulike gruppene. Det ble listet opp diagnostiske og terapeutiske prosedyrer med stor sannsynlighet for

bakteriemi og hvor antibiotikaprofylakse ble anbefalt. Dette tilsvarte med få unntak AHA's retningslinjer fra 1997. Dental hygiene var også her omtalt som en viktig forebyggende faktor (2).

### **British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC) 2006**

I 2006 presiserte også BSAC (10) at det ikke fantes evidens for sammenhengen mellom tannbehandlinger og utvikling av IE, men at IE mer sannsynlig var et resultat av akkumulert bakteriemi fra daglige prosedyrer som tannpuss og tygging. De viste til en kontrollert studie av 273 pasienter som ikke fant noen sammenheng mellom endokarditt og tannbehandlinger (24). En publisert studie spekulerte i at "hverdagsbakteriemi" anslagsvis var nesten 6 millioner ganger høyere i løpet av et år enn bakteriemi fra en enkelt tannekstraksjon. Konklusjonen var derfor at bakteriemi som følge av en tannprosedyre umulig kunne gi signifikant risikoøkning for IE (25). Videre viste en Cochrane review at det ikke fantes evidens som støttet bruken av profylaktisk penicillin for å hindre IE ved invasive dentale prosedyrer (26;27). BSAC konkluderte med at det mest logiske ville være å unnlate helt å anbefale antibiotikaprofylakse ved tannbehandlinger, men antok at dette ville bli for radikale endringer for mange klinikere.

BSAC opprettholdt dermed anbefalingen om antibiotikaprofylakse ved tannbehandlinger, men i begrenset omfang tilsvarende de franske anbefalingene fra 2002 (9) til å omfatte pasienter med høy risiko for IE og høy mortalitetsrisiko. Dette tilsvarte omtrent pasientgruppen med høy risiko fra AHA i 1997. Denne endringen berørte mange pasienter med medfødte hjertefeil. For de vanligste hjertefeilene, som for eksempel VSD eller mitralklaffeprolaps, var nå ikke lenger antibiotikaprofylakse ved tannbehandling anbefalt. De vektla en mulig forskjell på IE-patogenesen ved orale streptokokker og andre patogener slik som for eksempel enterokokker. Derfor valgte de utvidede anbefalinger om antibiotikaprofylakse for ikke-dentale prosedyrer for pasienter tilsvarende gruppene med både høy og medium risiko etter AHA's retningslinjer fra 1997 (10).

God munnhygiene ble igjen presisert som viktigste faktor for å redusere risikoen for endokarditt og det ble anbefalt god tilgang på tannhelsetjenester for utsatte individer. De vektla også rask antibiotikabehandling ved infeksjoner med fare for bakteriemi eller fungemi, rask fjerning av intravaskulære katetre og lignende, samt effektiv håndtering av tilstander som kunne medføre kroniske eller gjentatte infeksjoner (10).

### **American Heart Association (AHA) 2007/ 2008**

AHA's retningslinjer fra 2007 var deres tiende versjon. Bakgrunnen for denne var at de siste 50 års publiserte anbefalinger knyttet til IE profylakse var dårlig etablerte og at de hovedsakelig var bygget på ekspertuttalelser, kliniske erfaringer og deskriptive studier samt hva som syntes rasjonelt og

fornuftig (7). AHA publiserte forøvrig en "focused update" i 2008 uten endringer knyttet til anbefalinger i retningslinjer for IE profylakse i forhold til 2007 (28).

Før revisjonen i 2007 bygget AHA's retningslinjer på følgende fundamentale underliggende prinsipper:

- I. IE er en uvanlig, men livstruende sykdom og beskyttelse/profylakse er å foretrekke fremfor behandling av etablert sykdom.
- II. Noen underliggende hjertelidelser predisponerer for IE.
- III. Bakteriemi med mikrober som er kjent for å forårsake IE oppstår som regel i forbindelse med invasive prosedyrer knyttet til munn/tenner, GI- eller UG-traktus.
- IV. Antimikrobiell profylakse er vist effektiv mot eksperimentell IE i dyreforsøk.
- V. Antimikrobiell profylakse er antatt effektivt hos mennesker som beskyttelse mot IE assosiert med prosedyrer knyttet til munn/tenner, GI- eller UG-traktus.

Flere forfattere har stilt spørsmålstegn ved det femte prinsippet og derfor foreslått revisjon av retningslinjene. Videre var de eksisterende retningslinjene svært kompliserte, til dels inkonsistente og tvetydige og vanskelige å tolke og huske for pasienter og helsepersonell (7).

AHA antok at IE-tilfeller som resultat av tannbehandling var overestimert. Et øvre tidsintervall for relasjon av IE til tannbehandling var ukjent. Det var i mange tilfeller antatt en sammenheng med mer enn to uker mellom tannbehandling og IE-symptomdebut, som sannsynligvis var uriktig. I likhet med BSAC trakk de i tvil relasjonen mellom tannbehandlinger og IE og fokuserte på betydningen av akkumulert hverdagsbakteriemi. Det ble anslått 5360 minutter bakteriemi i løpet av en måned i forbindelse med tygging av mat, tannpuss og bruk av tannpirker sammenlignet med 6 til 30 minutter knyttet til en enkelt tannekstraksjon (29). Det var ikke ønskelig å anbefale antibiotikaprofylakse ved daglige rutiner som tannpuss og tygging, og dermed inkonsistent å anbefale profylakse mot IE ved tannbehandling hos de samme pasientene. Videre fantes heller ingen studier som viste at antibiotikaprofylakse reduserte risikoen for IE (7).

AHA definerte en pasientgruppe med hjertelidelser assosiert med høyest risiko for ugunstig utfall av IE. Dette var pasienter med:

- Klaffeproteser eller protesemateriale i klaffene
- Tidligere gjennomgått IE
- Enkelte medfødte hjertefeil:
  - Ureparerte cyanotiske, inkludert palliative shunter og konduiter
  - Komplett reparerte CHD med kunstig materiale eller "device" de første 6 måneder etter prosedyren (til fullstendig endotelialisering var oppnådd)

- Reparerte CHD med residualdefekter på eller ved siden av lokalisasjonen til et kunstig materiale (patch/ device)
- Hjertetransplanterte som utviklet klaffesykdom

Anbefalingene var nå klarere og bedre spesifisert for pasienter de første 6 månedene etter prosedyrer knyttet til reparasjon, ved residualdefekter av medfødte hjertefeil og for hjertetransplanterte med utviklet klaffeaffeksjon. Hovedendringen var at pasientgruppen med medium risiko fra 1997 nå ble helt utelatt (7).

AHA ønsket å dreie fokus vekk fra antibiotikaprofylakse og over mot viktigheten av god munnhygiene, med god tilgang på tannpleie og tannbehandling. Anbefaling om antibiotikaprofylakse ble likevel opprettholdt ved blodig tannbehandling og ved visse invasive prosedyrer i respirasjonstraktus, som for eksempel biopsitaking, tonsillektomi og adenoektomi, for ovennevnte pasientgruppe med høyest risiko for ugunstig utfall av IE. Det ble for disse også anbefalt antibiotikaprofylakse ved kirurgi på infisert vev (7).

For prosedyrer i GI- og UG-traktus anbefalte AHA ikke lenger antibiotikaprofylakse, da få studier knyttet GI- og UG-prosedyrer til IE og ingen publiserte data viste en definitiv link mellom prosedyrer i GI- og UG-traktus og utvikling av IE. Det var heller ingen studier som viste at antibiotikaprofylakse beskyttet mot IE i assosiasjon med prosedyrer i GI- og UG-traktus. Den dramatiske økningen i antibiotikaresistens hos enterokokker mot penicillin, vancomycin og aminoglykosider, skapte ytterligere bekymringer rundt nytten av profylaktisk antibiotika ved slike prosedyrer (7).

### **National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2008**

NICE ble av Department of Health i UK bedt om å produsere korte og klare kliniske retningslinjer for beste praksis for IE-profylakse hos pasienter som skulle gjennomgå tannbehandling og enkelte andre prosedyrer (1).

NICE konkluderte også med at bakteriemi oppstod spontant ved fysiologiske aktiviteter og ble forårsaket både av vanlig tannpuss og ulike prosedyrer som tannbehandling og prosedyrer i GI-, UG- og respirasjonstraktus. De fant ikke evidens for verken å forkaste eller bekrefte en hypotese om hvorvidt ikke-dentale dagligdagse aktiviteter (som urinering og defekasjon) forårsaket signifikant bakteriemi i forhold til utvikling av endokarditt. De fant heller ikke evidens for å samholde nivå, frekvens og varighet av en bakteriemi til utvikling av infeksjøs endokarditt og hva som er signifikant bakteriemi i denne sammenheng. Tvert imot var det biologisk usannsynlig at en enkelt tannbehandling ville medføre større risiko for utvikling av IE enn regelmessig tannpussing (1).



IE tilfeller med blodkulturer positive for organismer som finnes i UG- og GI-traktus ble antatt å oppstå som følge av bakteriemier ved ikke-dentale aktiviteter eller prosedyrer. En manglende rapportert økning i IE til tross for økningen i nedre GI- og UG-prosedyrer de siste årene, var et argument for en manglende sammenheng mellom slike prosedyrer og IE. I stedet talte dette for at IE kunne oppstå som resultat av bakteriemi som følge av aktiviteter som urinerings, defekasjon og fordøyelse. På grunn av den økende antibiotikaresistensen hos enterokokker, anså NICE det som spesielt viktig å vurdere betydningen av enterokokker som årsak til IE (1).

NICE fant dermed ikke evidens for at profylaktisk antibiotika var effektivt for forebygging av IE. Da antibiotikarelatert anafylaksi er en sjelden, men potensielt dødelig bivirkning og at utvikling av antibiotikaresistens var økende, konkluderte NICE med at negative konsekvenser av profylaktisk penicillinbruk var større enn fordelene i denne sammenheng (1).

NICE utvidet pasientgruppen som skulle ha spesiell fokus med tanke på IE og profylakse i forhold til AHA 2007 (1). De anga følgende hjertelidelser assosiert med økt risiko for utvikling av IE:

- Ervervet klaffesykdom med stenose eller insuffisiens
- Klaffepoteser
- Strukturelle medfødt hjertefeil (inkludert kirurgisk korrigerende eller kirurgiske palliasjoner), bortsett fra isolert ASD, reparert VSD, reparert PDA og fullt endotelialiserte innsatt materiale for lukking av defekter.
- Tidligere gjennomgått IE
- Hypertrofisk kardiomyopati

De fant ikke grunnlag for å dele inn i ulike risikogrupper eller oppdeling etter relativ risiko, kun kategorisering av pasientgrupper med økt eller ikke økt risiko. NICE fant heller ikke grunnlag for å gi separate profylakseanbefalinger basert på forskjeller i utfall/dødelighet av IE ved ulike hjertelidelser (1).

NICE gikk helt vekk fra å anbefale antibiotikaprofylakse både ved tannbehandlinger og andre prosedyrer. God tannhelse ble fortsatt vektlagt som viktig. Dette ville redusere bakteriemi både ved daglig tannpuss og ved eventuelle prosedyrer/inngrep i munnhulen (1).

Anbefalingen vektla klar og konsistent informasjon fra helsepersonell til risikopasienter om fordeler og ulemper ved antibiotikaprofylakse og hvorfor antibiotikaprofylakse ikke lenger skulle anbefales rutinemessig. Viktigheten av god tannhelse, symptomer som indikerer IE og når man burde søke legehjelp måtte presiseres. Videre skulle det gis informasjon om risiko ved invasive prosedyrer (1).

### European Society of Cardiology (ESC) 2009

ESC oppdaterte i 2009 sine retningslinjer fra 2004 med bakgrunn i at det de siste årene hadde blitt publisert flere nasjonale og internasjonale retningslinjer for profylakse med ulike konklusjoner og motstridende anbefalinger. Anbefalingene fra 2009 var basert på eksperters konsensus etter litteraturgjennomgang. ESC fokuserte som andre på god munnhygiene, hadde fokus på betydningen av hverdagsbakteriemi og manglende evidens for prosedyrerelatert IE og effekt av profylaktisk antibiotika i denne sammenheng (3).

ESC presiserte at et stort antall pasienter måtte behandles med antibiotikaprofylakse for at ett enkelt tilfelle av IE skulle unngås. Tannprosedyrerelatert risiko har vært estimert til eksempelvis 1:14.000.000 i den generelle befolkningen og 1:95.000 hos pasienter med tidligere gjennomgått IE (3). Hos majoriteten av pasientene hadde det ikke vært mulig å knytte IE til en forutgående prosedyre og bakteriemi hadde derfor mest sannsynlig vært relatert til andre situasjoner. Selv om effektivitet og compliance var 100%, kunne antibiotikaprofylakse mot IE i beste fall beskytte en liten andel pasienter. ESC hadde også fokus på risikoen for anafylaksi og resistensutvikling som ulemper ved antibiotikabruk (3).

ESC definerte en pasientgruppe med høyest risiko for utvikling av IE og som samsvarer med AHA's pasientgruppe med høy risiko fra 2007. De utelot imidlertid hjertetransplanterte som utvikler klaffesykdom. ESC anbefalte også kun antibiotikaprofylakse før blodig tannbehandling, mens prosedyrer både i respirasjonstraktus, GI traktus og UG-traktus var utelatt (3).

### Retningslinjer i Norge

I februar 2008 vedtok Norsk Cardiologisk Selskap nye retningslinjer for profylakse mot IE (30). Retningslinjene gikk ikke utover AHA's anbefalinger fra 2007. Kvalitetsutvalget mente utviklingen internasjonalt med betydelig forenkling og begrensning i anbefalingene var fornuftige og ville spare unødige antibiotikabruk, bekymring hos pasienter og tidsbruk under konsultasjoner. Videre ville medikolegal risiko knyttet til etterlevelse av retningslinjene kunne reduseres. Endringene i de norske retningslinjene knyttet seg til hvilke typer inngrep og tilstander profylakse anbefales og ikke selve antibiotikaregimet. Det ble presisert at pasientene bør opplyses om viktigheten av god tannhygiene og at dette sannsynligvis er viktigere enn antibiotikaprofylaksen. Rikshospitalets retningslinjer for profylakse mot IE ble oppdatert i mai 2008 (31). Disse var i samsvar med Norsk Cardiologisk Selskap (30) og AHA 2007 (7).

## Antibiotikaprofylakseregimet

Anbefalt antibiotikaregime er over tid også blitt betydelig forenklet. I AHA's retningslinjer fra 1997 var anbefalt antibiotikaregime felles for pasienter med høy og medium risiko ved tannbehandling og andre prosedyrer i munnhule, respirasjonstraktus og øsofagus. For prosedyrer ellers i GI- og UG-traktus var det imidlertid egne anbefalte regimer for de to pasientgruppene. Likevel var anbefalingene i 1997 totalt sett forenklet i forhold til tidligere, blant annet ved at anbefalingen om 2. dose med antibiotika ved tannbehandling og prosedyrer i munnhule, respirasjonstraktus og øsofagus ble fjernet.

I Norge er i dag anbefalt standard per oral antibiotikaprofylakse en dose amoxicillin, 2 gram for voksne og 50 mg/kg for barn 1 time før prosedyre. Ved behov for intravenøs behandling gis ampicillin i samme dose 30 minutter før prosedyre. Clindamycin eller eventuelt ceftriaxon brukes ved penicillinallergi (30;31). Dette tilsvarer nåværende anbefalinger fra AHA og ESC med unntak av at de internasjonale retningslinjene i tillegg nevner enkelte alternative medikamenter (3;7). BSAC skiller seg noe ut ved å anbefale 3 gram i stedet for 2 gram amoxicillin for voksne (10).

## Retningslinjer for IE-profylakse ved body art

Flere av retningslinjene for IE-profylakse har reist spørsmålet om IE-risiko og profylakse knyttet til body art. Noen har frarådet sterkt slike prosedyrer for pasienter med økt risiko for IE. Andre har tillatt prosedyren med forbehold om sterile forhold, adekvat desinfeksjon, grundig informasjon om risiko, nødvendig oppfølging og eventuelt profylaktisk bruk av antibiotika.

I de franske retningslinjene fra 2002 var piercing strengt kontraindisert (9). BSAC's retningslinjer fra 2006 var basert på hvorvidt en prosedyre innebar risiko for bakteriemi og/eller var anekdotisk assosiert med endokarditt. Det ble frarådet piercing av tunge, alternativt utført ved bruk av antibiotikaprofylakse som ved tannbehandling. Ved piercing av brystvorte og øreflipp/helix samt ved tatovering anbefalte de desinfeksjon (10). AHA 2007 frarådet piercing generelt for alle med høy risiko for IE (7). NICE anbefalte informasjon til risikopasienter ved invasive prosedyrer inkludert ikke medisinske, slik som body piercing og tatovering, men tok generelt avstand fra profylaktisk antibiotika for å forebygge IE (1). ESC mente det var viktig å fokusere på informasjon overfor pasienter med økt risiko for IE når det gjelder piercing og tatovering, og at slike prosedyrer generelt burde frarådes eller gjennomføres under sterile forhold. De anbefalte ikke antibiotikaprofylakse (3).

## **Retningslinjer knyttet til endokarditt og antitrombotiske medikamenter**

Bruk av antitrombotiske medikamenter har ikke vært innlemmet som en særskilt del av de gjennomgåtte retningslinjer for IE-profylakse. Gjennomgått litteratur gir ikke entydige resultater knyttet til utvikling og utfall av IE ved bruk av acetylsalicylsyre (ASA) preparater. Det har ikke blitt angitt indikasjon for bruk av antitrombotiske medikamenter (trombolytiske, antikoagulante eller blodplatehemmende medikamenter) ved aktiv endokarditt (3). For pasienter som allerede står på antitrombotiske medikamenter, er det økt risiko for intrakranielle blødninger. Det gis derfor anbefalinger, dog med lavt evidensnivå, knyttet til håndtering og tilpasning av behandlingen med antitrombotiske medikamenter i ulike situasjoner med antatt økt blødningsfare, slik som stafylokokkus aureus IE og tegn på iskemisk insult (3;23).

## **Diskusjon**

### **Retningslinjenes generelle utvikling**

Det er det siste tiåret publisert flere nye internasjonale retningslinjer vedrørende endokardittprofylakse. Oppsiktsvekkende er at endringene ikke har basert seg på særlig grad av ny kunnskap, men mer en erkjennelse av at det ikke finnes data som har underbygget tidligere anbefalinger og praksis. Retningslinjene har i stor grad vært basert på eksperters subjektive vurderinger ut fra sykdommens lave insidens, mangelen på randomiserte studier og et begrenset antall metaanalyser (3). De har til dels vært sprikende, til tross for at de baserer seg på omtrent samme tilgjengelige bakgrunnsmateriale.

Perspektivet i profylaksebegrepet har vært forskjellige der enkelte har rettet hovedfokus mot bruk av antibiotika, mens andre i større grad har omhandlet profylaksebegrepet i en videre sammenheng.

### **Hvilke pasientgrupper har økt risiko for IE?**

Både AHA og ESC har fra henholdsvis 1997 og 2004 til 2007 og 2009 betydelig redusert omfanget av aktuelle pasienter for IE profylakse med fokus på pasientgruppenes mulige økte risiko for å utvikle IE, men også hvorvidt det er høy risiko for ugunstig utfall av sykdommen (2;3;7;8). Dette har i dag ført til en avgrensning til kun én pasientgruppe med høy risiko i motsetning til den tidligere graderingen i høy og middels risiko. Retningslinjene har også blitt klarere med hensyn til pasienter med cyanotiske

hjerterfeil og hvorvidt hjerterfeilen er ureparert, reparert eller delvis reparert. NCS og Rikshospitalet har retningslinjer som tilsvarer AHA på dette området (30;31).

Det har kommet flere publikasjoner som reaksjon på at flere grupper av hjerterpasientene er fjernet fra listen for anbefalt antibiotikaprofylakse (32-34). Et eksempel på dette er mitralklaffeprolaps som er den vanligste underliggende hjertesykdom i den vestlige verden som predisponerer for IE. Fordi absolutt insidens er lav og den ikke er assosiert med det alvorligste utfall av IE, er denne pasientgruppen ikke definert som høy risiko (7). Dette er svært omdiskutert (32). Enkelte argumenterer for individuelle kliniske vurderinger for pasienter med sjeldne lidelser (33).

”Hypertrophic Cardiomyopathy Center” i Minneapolis mener det er feil at pasienter med hypertrofisk kardiomyopati ikke lenger skal defineres som høy risiko og som kandidater for antibiotikaprofylakse. De argumenterer med manglende evidens for eksklusjon og at det vil være umulig å skaffe tilveie statistisk signifikante evidens for en så liten pasientgruppe (34). På den andre side er Indigenous Australians med reumatisk hjertesykdom i nasjonale australske retningslinjer definert som høy risiko på grunn av høy insidens og assosiasjon med alvorlig utfall hos denne folkegruppen (35;36). AHA’s ”focused update” fra 2008 åpner for individuelle kliniske vurderinger og tilpasninger i en overgangsfase (28).

NICE skiller seg ut ved å definere et høyere antall pasientgrupper med økt risiko for IE som bør omfattes av profylaktiske tiltak. Da IE er en alvorlig sykdom, mener de at det ikke er grunnlag for å skille ut enkelte grupper med spesielt høy risiko for å utvikle sykdommen eller særskilt høy risiko for ugunstig utfall (1). Andre har også stilt spørsmål ved hvorfor ikke livstidsrisiko for IE alene er nok, da en IE-episode hos ethvert individ med medfødt hjerterfeil vil være svært alvorlig (37). At risikogruppene definert av NICE tilsvarer omtrent AHA’s pasientgrupper for høy og medium risiko fra 1997, gjenspeiler muligens deres bredere definisjon av selve profylaksebegrepet, i motsetning til AHA 2007 og ESC 2009 som definerer sine risikogrupper i forhold til anbefalingen om antibiotikaprofylakse.

## **IE profylakse og antibiotika**

### **Generell utvikling**

Den generelle utviklingen i den aktuelle perioden har gått inn for en kraftig reduksjon i anbefalt forbruk av antibiotikaprofylakse mot IE både med hensyn til hvilke pasientgrupper definert som risikoutsatte, aktuelle situasjoner for antibiotikaprofylakse samt reduksjon i anbefalte antall doser og typer antibiotika. Grunnlaget for endringene bygger på manglende evidens for at antibiotika faktisk

hjelper, kombinert med mulige negative konsekvenser av antibiotikabruk. I stedet for en "for sikkerhets skyld"- holdning til antibiotikabruk har kravet om klarere evidensbaserte sammenhenger kommet fram.

Alle retningslinjer, med unntak av NICE (1), har opprettholdt antibiotikaprofylakse ved all blodig tannbehandling. Både AHA (7), BSAC (10) og NCS (30) har anbefalt antibiotikaprofylakse ved invasive prosedyrer i respirasjonstraktus. ESC har i 2009 valgt å gå bort fra dette (3). BSAC (10) opprettholdt i 2006 anbefalingene om antibiotikaprofylakse i pasientgruppene for høy og medium risiko ved prosedyrer i GI- og UG-traktus, mens det nettopp er ved slike prosedyrer at både AHA (2007) og ESC (2009) har valgt å kutte antibiotikaprofylaksen helt ut (3;7). Norske retningslinjer følger som nevnt AHA (30;31).

### **Er det fordeler ved prosedyrerelatert antibiotikaprofylakse?**

Alle retningslinjene har reist spørsmål om det er fordeler ved profylaktisk antibiotikabruk før prosedyrer. Et slikt rasjonale burde ta utgangspunkt i om det er en reell sammenheng mellom prosedyre/intervensjon (dental eller ikke-dental) og utvikling av IE. Noen slik konsistent sammenheng er ikke påvist (24). Uten bevis for at prosedyrer gir IE, er det vanskelig å finne bevis for at antibiotikaprofylakse beskytter mot IE ved prosedyrer. De ulike retningslinjene henviser særlig til flere grove estimater som viser at kumulativ risiko for bakteriemieksponering fra daglige rutineaktiviteter over tid vil være veldig mye større enn fra bakteriemi oppstått som følge av ett og annet tannlegebesøk (25;29). NICE trekker også frem fysiologiske prosesser fremfor invasive prosedyrer som årsak til IE med mikrober fra GI- og UG-traktus (1). Da det ikke er ønskelig å stå fast på antibiotika er det antatt inkonsistent å anbefale antibiotika ved prosedyrer.

En dobbel blindet randomisert kontrollert studie fra 2007 med 290 deltagere sammenlignet bakteriemi etter tannpussing og tannekstraksjon ved samtidig inntak av amoxicillin-profylakse med tannekstraksjon ved inntak av placebo. Den viste at bakteriemi er vanlig ved tannpussing og at amoxicillin ikke eliminerte, men kun reduserte bakteriemien ved tannekstraksjoner (38). En tidligere studie har også vist at amoxicillinterapi hadde en statistisk signifikant effekt på reduksjon av insidens, type og varighet av bakteriemi ved tannbehandlinger, men at den ikke eliminerte bakteriemi (39). Ingen studier har vist at en slik reduksjon har redusert risikoen for eller beskyttet mot IE (7). En Cochrane Review som skulle undersøke effektiviteten av antibiotikaprofylakse mot IE før tannbehandlinger, klarte ikke å identifisere noen randomiserte kontrollerte studier og kun en case-kontroll studie oppfylte inklusjonskriteriene (27;40). Det er rapportert tilfeller av IE selv når antibiotikaprofylakse var gitt. Dette understøtter at antibiotikaprofylakse enten bare reduserte

bakteriemi etter prosedyrer (1), eller at IE-årsaken kunne være hverdagsbakteriemi helt uavhengig av prosedyren og antibiotikaprofylaksen (29).

Det stilles altså spørsmålstegn ved antibiotikaprofylaksens effektivitet. Men fordi det også stilles spørsmålstegn ved prosedyrenes rolle i utviklingen av IE, har rollen til prosedyrerelatert antibiotikaprofylakse blitt ytterligere svekket. Dersom bakteriemi fra daglige aktiviteter og fysiologiske hendelser er hovedårsaken til IE, blir prosedyrerelatert antibiotikaprofylakse mindre relevant. Selv om antibiotikaprofylaksen hadde vært 100% effektiv, ville den bare forhindre et svært lavt antall, om i det hele tatt noen, tilfeller av IE.

Hovedkonklusjonene i retningslinjene er derfor at antibiotikabruk har begrensede, eller kanskje ingen positive effekter. Motargumentet til skeptikerne er at det heller ikke er sterke evidens for at antibiotika ikke har fordeler (41-43). Igjen framheves det at det savnes kontrollerte, randomiserte, blindede studier på området.

### **Ulemper ved antibiotikabruk**

Ulempene ved antibiotikabruk må vurderes og veies mot eventuelle fordeler. Ufarlige bivirkninger som eksantem og forstyrrelser i GI-traktus er vanlige ved antibiotikabruk. Disse er selvbegrensende og mindre alvorlige ved en-dose-regimet som nå anbefales ved tannbehandlinger (7). Kun ett tilfelle av dokumentert *clostridium difficile* kolitt er rapportert etter en enkelt dose profylaktisk clindamycin (7).

### **Risikoen for fatal anafylaksi**

Generelt er prevalensen av livstruende anafylaksi dårlig dokumentert (44). Risikoen for fatal anafylaksi ved bruk av penicillin har tidligere blitt estimert til rundt 1 per 100.000 og er større ved parenteral administrasjon enn oral administrasjon, mens risikoen ved bruk av andre betalaktamantibiotika inkludert amoxicillin er dårlig dokumentert (45). I retningslinjene er faren for fatal anafylaksi nevnt som hovedargument mot bruk av profylaktisk antibiotika (1;3;7;10), men argumentasjonene og konklusjonene er tildels motstridende. NICE konkluderer med at antibiotika-relatert anafylaksi er sjelden, men potensielt fatalt, og må derfor tas i betraktning (1). AHA anslår at fatale anafylaktiske reaksjoner opptrer hos 15-25 individer per million pasienter ved inntak av en pose penicillin, men vektlegger behov for prospektive studier for mer nøyaktig beregning av risikoen (7). Samtidig slår de fast at det ikke er rapportert ett eneste tilfelle av anafylaksi etter administrasjon av antibiotika i henhold til retningslinjer for IE-profylakse i de drøye 50 årene disse har eksistert (7). De konkluderer med at det anses trygt med amoxicillin eller ampicillin hos pasienter som ikke har hatt type I sensitivitetsreaksjon (anafylaksi, angioødem, urtikaria) på penicillin og at fatale reaksjoner

på cephalosporiner, makrolider eller clindamycin er enda sjeldnere (7). I UK er det mellom 1972 og 2007 rapportert 8 tilfeller av fatal anafylaksi etter amoxicillin bruk, hvorav kun et tilfelle var assosiert med oral administrasjon, og ingen tilfeller med kjent assosiasjon til endokardittprofylakse (45).

Mens flere har argumentert med at risikoen for fatal anafylaksi som følge av antibiotikabruk er større enn antall endokarditter som unngås ved antibiotikaprofylakse ved dentale prosedyrer (1;43), har derimot kritikerne av utviklingen hevdet at risikoen for anafylaksi i praksis er ikke-eksisterende, og brukt dette som argument for å opprettholde tradisjonell praksis med mer omfattende bruk av antibiotikaprofylakse (32;34;46;47).

### ***Faren for resistensutvikling***

Utstrakt bruk av antibiotika kan bidra til økt resistensutvikling hos mikrober som hyppigst forårsaker endokarditt, som for eksempel streptokokker og enterokokker. Forekomsten av multiresistente mikrober har økt dramatisk de to siste tiårene, noe som vil redusere effektiviteten og tilgjengelighet av antibiotika for behandling av IE (7). Mens enkelte har hevdet at IE-profylakse regimet med én dose penicillin ikke vil bidra nevneverdig til resistensutvikling (46;47), har ESC, NICE og BSAC nettopp lagt vekt på denne faren selv om det er ukjent hvorvidt antibiotikabruk knyttet til IE-profylakse bidrar til denne utviklingen (1;3;10). Resistensutvikling hos bakterier er imidlertid et alvorlig problem (48), og det er viktig å ta tak i forhold som kan begrense denne utviklingen.

### ***Er ulempene større enn fordelene?***

Det finnes ikke evidens for at prosedyrelatert antibiotikaprofylakse er effektivt eller ikke, og det er ikke klart hvorvidt potensielle negative konsekvenser og kostnader ved penicillinbruk oppveier potensielle positive effekter (27). Kost-nytte-analyser av antibiotikaprofylakse mot IE er usikre og ulike ekspertvurderingers analyser gir ulike resultater (1). Dersom det ikke er ulemper, vil stadig noen mene at selv den minste mulighet for positiv effekt taler for å opprettholde tradisjonen med prosedyre-relatert antibiotikaprofylakse mot IE fordi sykdommen er så alvorlig (46).

Selv om estimerer både knyttet til fordeler og ulemper er usikre (1;3;7), er hovedkonklusjonen i retningslinjene at antibiotikaprofylakse ikke er kostnadseffektivt på grunn av faren for fatal anafylaksi og resistensutvikling kombinert med at det ikke er dokumenterte fordeler. Alle retningslinjene ønsker å ta fokus vekk fra bruk av profylaktisk antibiotika mot IE. Likevel opprettholder alle retningslinjene (3;7;10), med unntak av NICE (1), i variabel grad antibiotikaprofylakse i visse situasjoner for enkelte pasientgrupper. Denne mangelen på konsensus skyldes i tillegg til usikkerhet, manglende evidens og ulike ekspertvurderinger ikke minst en lang tradisjon for utstrakt bruk av antibiotikaprofylakse.



## IE-profylakse, informasjon og god munnhygiene

Det er bred enighet om at god tannhelse og munnhygiene er det viktigste profylaktiske tiltaket mot IE. I tillegg framheves viktigheten av å gi god informasjon til risikopasienter om forsiktighetsregler og faresignaler knyttet til IE. Med unntak av NICE's retningslinjer kommer det ikke klart fram hvilke pasienter som skal gis slik informasjon og råd. Det fremgår ikke tydelig om flere enn gruppen for høy risiko skal gis råd om alternative profylaktiske tiltak til antibiotika.

## IE-profylakse og body art

Forebygging av IE som konsekvens av body art hos risikopasienter kan skje på ulike måter. En strategi er å fraråde prosedyrene. Dette var holdningen i de franske retningslinjene fra 2002 (9) og både AHA (7) og ESC (3) har gått i denne retningen i sine siste anbefalinger. Sett i forhold til hvor vanlig piercing har utviklet seg å bli (13), er det grunn til å sette spørsmålstegn ved hvor realistisk en sann strategi vil være. Det er også grunn til å spørre seg hvorvidt fokus på å forby vil ta fokus vekk fra proaktiv informasjon og opplæring knyttet til risiko og forhåndsregler (16).

Bruk av antibiotikaprofylakse har vært anbefalt av noen, men har ingen sentral rolle i forbindelse med piercing og tatovering i de siste utgitte internasjonale retningslinjene. Prospektive randomiserte studier av assosiasjon mellom body piercing, IE og antibiotikaprofylaksens rolle og effekt på bakteriell antibiotikaresistensutvikling etterlyses (17). Det mangler igjen evidens for at antibiotikaprofylakse faktisk virker. Resistensutvikling med nedsatt effekt ved behandling av en etablert infeksjon kan bli et problem. Et problem med antibiotikaprofylakse knyttet til piercingprosedyrer er at en enkelt dose antibiotika tatt i forbindelse med selve prosedyren tilsomt vil ha effekt på risikoen for bakteriemi og infeksjon utover i den lange tilhelingsperioden, eventuelt ved påfølgende skade/slitasje og bakterienedslag på piercingstedet (49).

Informasjon til pasientene om risikofaktorer og symptomer som bør føre til legekontakt, for eksempel ved tegn på infeksjon rundt en piercing, vil kunne være forebyggende med tanke på utvikling til systemisk infeksjon (50). Etter en body art prosedyre bør pasientene være oppmerksom på uforklarlig feber, frostanfall, smerter i muskler og ledd samt slapphet og nedsatt allmenntilstand (16;51).

Informasjon som stimulerer til at barn/ungdom selv er bevisste på risikofaktorer og oppsøker og bruker seriøse aktører i bransjen er mulige tiltak. Det bør fokuseres på informasjon om bevissthet

rundt steriliseringsprosedyrer, hygieneforhold, håndvask, renhold samt bruk av hansker og engangsutstyr (52).

En annen strategi er å gjøre prosedyrene tryggere. Å sikre gode retningslinjer for hygiene og kontroll av bransjen som utfører body art med sertifisering eller kvalitetsstempel er mulige tiltak. På verdensbasis er det behov for mere effektive regler knyttet til sanitære forhold og steriliseringsprosedyrer (16). I Norge er dette angitt i Forskrift om hygienekrav for frisør-, hudpleie-, tatoverings- og hulltakingsvirksomhet m.v. (53). Utover disse generelle hygienekravene er det satt få begrensninger til virksomheten. Det er i praksis opp til kundene selv å skaffe seg informasjon om de helsemessige aspektene. Eksempelvis er det ingen nedre aldersgrense for kundene. Til tross for at aktiviteten, spesielt innenfor visse piercingformer, klart grenser mot kirurgiske inngrep og at faren for infeksjoner er stor, blir det ikke stilt kompetanse eller kunnskapskrav til utøverne (54).

Et generelt problem er å sikre at pasienter med økt risiko tar kontakt med egen primærlege eller kardiolog i forkant av at de planlegger gjennomføring av et piercinginngrep. I en undersøkelse gjennomført i 2004 blant 600 hjertepasienter (hvorav 486 responderte) ved Birmingham Children's Hospital (55) svarte 87 av barna at de hadde body art, men bare 38% av disse hadde søkt råd hos kardiolog eller primærlege i forkant av prosedyren. De hadde fått svært forskjellige råd, fra å bli frarådet til å få klarsignal til å gjennomføre uten noen råd om forhåndsregler eller faresignaler.

Et annet problem er manglende konsensus blant leger og helsepersonell med hensyn til hvilke råd som skal gis. En undersøkelse blant 68 barnekardiologer i UK, hvorav 62 svarte, viste stor spredning i hva slags råd de ville gi til pasientene; 44% frarådet piercing, mens 56% ga klarsignal, men da med visse og varierende forhåndsregler (55). På spørsmål om de hadde en standard politikk på området i sin avdeling, kunne bare 11% av barnekardiologene bekrefte dette.

## **IE profylakse og antitrombotiske medikamenter**

### *Endokarditt og antitrombotiske medikamenter*

Da NBTE er en del av patogenesen ved endokarditt og vegetasjonene i en aktiv IE inneholder betydelige mengder fibrin og trombocytter, er en hypotese at blodplatehemmende behandling kan spille en beskyttende rolle for enkelte av pasientgruppene.

Eksperimentelle dyreforsøk med *Stafylococcus Aureus* endokarditt har vist at platehemmende medikamenter kan bidra til redusert størrelse på vegetasjoner og bakterievekst (56-58). Et eksperiment med *Streptococcus Viridans* endokarditt viste derimot ingen effekt av ASA på

vegetasjonsstørrelse og bakterievekst (59). Kliniske randomiserte studier av langtids bruk av ASA på emboliseringsrate ved infeksøs endokarditt eller i akuttfasen av sykdommen har ikke vist effekt (60;61). Studiene tar ikke for seg hvorvidt langtids ASA-bruk beskytter mot å utvikle IE, kun forskjellen i emboliseringsrate og vegetasjonsreduksjon ved allerede utviklet IE. Det konkluderes med at ASA ikke reduserer risikoen for embolier, men i stedet kan være assosiert med høyere blødningsinsidens. I en kommentar til en av studiene er det satt spørsmålstegn ved at det ble benyttet høydose ASA (325mg) og om andre antikoagulantia eller platehemmende medikamenter kunne hatt mer optimal effekt (62). I en liten randomisert prospektiv studie av 9 pasienter med IE og lavdose ASA (75mg) ble det observert tre kardiovaskulære hendelser i kontrollgruppen (som bare fikk antibiotika), mot ingen blant pasientene i gruppen som fikk lavdose ASA og antibiotika (63). Det er også beskrevet to kasustikker der nyfødte med IE ble vellykket behandlet med en kombinasjon av platehemmere og antibiotika (64;65). I en retrospektiv studie fra Canada i perioden 1991 til 2006 av 241 pasienter med IE var imidlertid langvarig platehemmende behandling, før utvikling av sykdommen eller oppstart med platehemmere etter sykehusinnleggelse, korrelert med lavere mortalitet, uavhengig av effekten på embolihendelser (66).

### ***Tromboseprofylakse hos barn med hjertefeil***

I henhold til Rikshospitalets generelle retningslinjer for tromboseprofylakse hos barn med hjertefeil finnes det ikke vitenskapelig grunnlag for slike anbefalinger og litteraturen på området er sparsom (67). Rutinene baserer seg på erfaring, antagelser og gjennomførbarhet og er utarbeidet som et konsensusdokument i forbindelse med barnekardiologiske samarbeidsmøter i løpet av 2006 (67). Flere tilstander som nå er definert i pasientgruppen med høyest risiko for IE (i henhold til gjeldende norske og flere internasjonale retningslinjer) vil være dekket med tromboseprofylakse av de generelle retningslinjene for tromboseprofylakse hos barn med hjertefeil (67), uten at dette er definert som noe ledd i å forebygge IE.

## **Konklusjon/ Oppsummering**

Det er bred enighet om at god munnhygiene er en viktig faktor i forbygging av IE og at bruken av antibiotikaprofylakse bør reduseres i forhold til tidligere retningslinjer. Antall pasientgrupper som anbefales antibiotikaprofylakse mot IE er det siste tiåret kraftig redusert. Dette gjelder også aktuelle prosedyrer der antibiotikaprofylakse anbefales. De norske retningslinjene er i tråd med AHA's 2007-retningslinjer hvor antibiotikaprofylakse anbefales ved blodig tannbehandling, invasive prosedyrer i respirasjonstrakstus og kirurgi på infisert vev til pasienter definert med høy IE-risiko og høy risiko for

alvorlig utfall av sykdommen. ESC og NICE har senere kommet med forslag om ytterligere begrensning i bruk av antibiotikaprofylakse. Det mest radikale endringsforslaget kom fra NICE i UK i 2008, som ikke lenger anbefaler antimikrobielle midler profylaktisk mot IE. Dette førte til at ESC igjen oppdaterte sine anbefalinger og la seg mellom NICE og AHA ved nå kun å anbefale antibiotikaprofylakse til høyrisikopasienter ved blodige tannbehandlinger. Kritikken mot denne kraftige reduksjonen i anbefalt antibiotikaprofylakse hevder at det er manglende evidens for antibiotikaprofylaksens ineffektivitet, at ulempene er minimale og at fortsatt utstrakt bruk kan forsvares inntil flere forskningresultater med høyere evidensnivå foreligger på området.

Selv om IE som komplikasjon til body art er sjelden, synes det viktig å ha fokus på risikoen og mulig forebygging. Bedre fokus på å gjøre bransjen sikrere og mer oppmerksomhet om risiko ved slike inngrep der informasjon om risikopasienter og fokus på hygiene og sterile prosedyrer vil kunne være hensiktsmessig. Bruk av antitrombotiske medikamenter knyttet til infeksiøs endokarditt generelt er kontroversielt og bruk av slike medikamenter for å forebygge IE er ikke behandlet i gjennomgått litteratur. Et spørsmål er hvorvidt disse midlene i tillegg til å redusere tromboserisikoen ved enkelte tilstander, også kan være med å redusere risikoen for å utvikle IE for disse pasientene.

Både tidligere og någjeldende retningslinjer kritiseres for å basere seg på minimalt med vitenskapelig baserte studier. En konsekvens av de nye retningslinjene er imidlertid at etiske og medikolegale hindringer for å gjennomføre randomiserte placebokontrollerte studier og å undersøke effektiviteten av antibiotikaprofylakse mot IE hos pasienter med hjertesykdom nå er fjernet. Dermed kan det nå være bedre mulighet for å skaffe tilveie sterkere evidens for fremtidig retningslinjer. Fordi IE er en alvorlig sykdom som er vanskelig å behandle og gir alvorlige konsekvenser for de som rammes er det viktig å forske videre på hvordan denne sykdommen best mulig kan forebygges.

## Litteraturliste

- (1) National Institute for Health and Clinical Excellence. Prophylaxis against infective endocarditis. 2008. (NICE clinical guideline No. 64). <http://guidance.nice.org.uk/CG64/> 2008 March
- (2) Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, et al. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004 Feb;25(3):267-76.
- (3) Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2009 Oct;30(19):2369-413.
- (4) Niwa K, Nakazawa M, Tateno S, Yoshinaga M, Terai M. Infective endocarditis in congenital heart disease: Japanese national collaboration study. *Heart* 2005 Jun;91(6):795-800.
- (5) Yoshinaga M, Niwa K, Niwa A, Ishiwada N, Takahashi H, Echigo S, et al. Risk factors for in-hospital mortality during infective endocarditis in patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2008 Jan 1;101(1):114-8.
- (6) Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet* 2004 Jan 10;363(9403):139-49.
- (7) Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007 Oct 9;116(15):1736-54.
- (8) Dajani AS, Taubert KA, Wilson W, Bolger AF, Bayer A, Ferrieri P, et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *Circulation* 1997 Jul 1;96(1):358-66.
- (9) Danchin N, Duval X, Leport C. Prophylaxis of infective endocarditis: French recommendations 2002. *Heart* 2005 Jun;91(6):715-8.
- (10) Gould FK, Elliott TS, Foweraker J, Fulford M, Perry JD, Roberts GJ, et al. Guidelines for the prevention of endocarditis: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2006 Jun;57(6):1035-42.
- (11) Kumar V., Cotran R.S., Robbins S.L. Robbins Basic Pathology. 7th ed. 2003.

- (12) Robertson D.M., South M. Practical Paediatrics. 6th ed. 2007.
- (13) Armstrong ML, Koch JR, Saunders JC, Roberts AE, Owen DC. The hole picture: risks, decision making, purpose, regulations, and the future of body piercing. Clin Dermatol 2007 Jul;25(4):398-406.
- (14) Mayers LB, Chiffriller SH. Body art (body piercing and tattooing) among undergraduate university students: "then and now". J Adolesc Health 2008 Feb;42(2):201-3.
- (15) Kohut A, Parker K, Keeter S, Doherty C, Dimock M. How Young People View Their Lives, Futures and Politics, A Portrait of "Generation Next". Washington, DC: Pew Research Center for the People and the Press 2007 January 92(02):2007. Available from: URL: <http://people-press.org/report/300/a-portrait-of-generation-next>
- (16) Armstrong ML, DeBoer S, Cetta F. Infective endocarditis after body art: a review of the literature and concerns. J Adolesc Health 2008 Sep;43(3):217-25.
- (17) Millar BC, Moore JE. Antibiotic prophylaxis, body piercing and infective endocarditis. J Antimicrob Chemother 2004 Feb;53(2):123-6.
- (18) Moore JE, Millar BC. Body piercing and endocarditis in children. Ir J Med Sci 2003 Oct;172(4):214.
- (19) Satchithananda DK, Walsh J, Schofield PM. Bacterial endocarditis following repeated tattooing. Heart 2001 Jan;85(1):11-2.
- (20) Brincat M, Savarrio L, Saunders W. Endodontics and infective endocarditis--is antimicrobial chemoprophylaxis required? Int Endod J 2006 Sep;39(9):671-82.
- (21) Vilberg A. Norsk Legemiddelhåndbok for helsepersonell. 2007.
- (22) Pallasch TJ. Antibiotic prophylaxis: problems in paradise. Dent Clin North Am 2003 Oct;47(4):665-79.
- (23) Dansk Cardiologisk Selskab. Infektøs Endokarditt, DCS Vejledning Nr.1. www.cardio.dk 2007
- (24) Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, Kinman JL, Feldman RS, Stolley PD, et al. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. A population-based, case-control study. Ann Intern Med 1998 Nov 15;129(10):761-9.
- (25) Roberts GJ. Dentists are innocent! "Everyday" bacteremia is the real culprit: a review and assessment of the evidence that dental surgical procedures are a principal cause of bacterial endocarditis in children. Pediatr Cardiol 1999 Sep;20(5):317-25.
- (26) Oliver R, Roberts GJ, Hooper L. Penicillins for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. Cochrane Database Syst Rev 2004;(2):CD003813.
- (27) Oliver R, Roberts GJ, Hooper L, Worthington HV. Antibiotics for the prophylaxis of bacterial endocarditis in dentistry. Cochrane Database Syst Rev 2008;(4):CD003813.
- (28) Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, Freed MD, Lytle BW, O'Gara PT, et al. ACC/AHA 2008 guideline update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis:

a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008 Aug 19;118(8):887-96.

- (29) Guntheroth WG. How important are dental procedures as a cause of infective endocarditis? *Am J Cardiol* 1984 Oct 1;54(7):797-801.
- (30) Norsk Cardiologisk Selskap. Norske retningslinjer for antibiotikaprofylakse mot infeksjøs endokarditt. Norsk Cardiologisk Selskap 2008 January 13. Available from: URL: <http://www.hjerte.no>
- (31) Aakhus S, Bjørneklett A. Retningslinjer for antibiotikaprofylakse mot endokarditt. Rikshospitalet. 8-5-2008.
- (32) Cheng TO. Endocarditis prophylaxis in patients with mitral valve prolapse remains a controversial issue despite the new American Heart Association guidelines. *Int J Cardiol* 2008 Jul 4;127(2):149-50.
- (33) Tsolka P, Katritsis D. Infective endocarditis prophylaxis for dental procedures in 2009: what has changed? *Hellenic J Cardiol* 2009 Nov;50(6):493-7.
- (34) Maron BJ, Lever H. In defense of antimicrobial prophylaxis for prevention of infective endocarditis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009 Dec 8;54(24):2339-40.
- (35) Daly CG, Currie BJ, Jeyasingham MS, Moulds RF, Smith JA, Strathmore NF, et al. A change of heart: the new infective endocarditis prophylaxis guidelines. *Aust Dent J* 2008 Sep;53(3):196-200.
- (36) Moulds RF, Jeyasingham MS. Antibiotic prophylaxis against infective endocarditis: time to rethink. *Med J Aust* 2008 Sep 15;189(6):301-2.
- (37) Beaulieu RG. Wait, not so fast. Are the new American Heart Association endocarditis prophylaxis guidelines safe, and where is the proof? *Paediatr Child Health* 2009 Mar;14(3):173-5.
- (38) Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK. Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. *Circulation* 2008 Jun 17;117(24):3118-25.
- (39) Lockhart PB, Brennan MT, Kent ML, Norton HJ, Weinrib DA. Impact of amoxicillin prophylaxis on the incidence, nature, and duration of bacteremia in children after intubation and dental procedures. *Circulation* 2004 Jun 15;109(23):2878-84.
- (40) van der Meer JT. Prophylaxis of endocarditis. *Neth J Med* 2002 Dec;60(11):423-7.
- (41) Brooks N. Prophylactic antibiotic treatment to prevent infective endocarditis: new guidance from the National Institute for Health and Clinical Excellence. *Heart* 2009 May;95(9):774-80.
- (42) Arora S. Antibiotic prophylaxis for infective endocarditis: is there a missing link? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2009 Sep;10(9):738-40.

- (43) Tower C, Nallapeta S, Vause S. Prophylaxis against infective endocarditis in obstetrics: new NICE guidance: a commentary. *BJOG* 2008 Dec;115(13):1601-4.
- (44) Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J, Beaudouin E, Kanny G. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy* 2005 Apr;60(4):443-51.
- (45) Lee P, Shanson D. Results of a UK survey of fatal anaphylaxis after oral amoxicillin. *J Antimicrob Chemother* 2007 Nov;60(5):1172-3.
- (46) Bach DS. Perspectives on the American College of Cardiology/American Heart Association guidelines for the prevention of infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2009 May 19;53(20):1852-4.
- (47) Shanson D. New British and American guidelines for the antibiotic prophylaxis of infective endocarditis: do the changes make sense? A critical review. *Curr Opin Infect Dis* 2008 Apr;21(2):191-9.
- (48) Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* 2010 Sep;74(3):417-33.
- (49) Hill S. Comment on: antibiotic prophylaxis, body piercing and infective endocarditis. *J Antimicrob Chemother* 2004 Jul;54(1):278.
- (50) Tse DM, Khan S, Clarke S. Bacterial endocarditis and body art: Active prevention or antibiotic prophylaxis. *Int J Cardiol* 2008 Sep 3.
- (51) Hogan L, Armstrong ML. Body piercing: more than skin deep. *Skin Therapy Lett* 2009 Sep;14(7):4-7.
- (52) Nicoletti A. Perspectives on pediatric and adolescent gynecology from the allied health care professional. Teens, tattoos and body piercing. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004 Jun;17(3):215-6.
- (53) Helse og Omsorgsdepartementet. Forskrift om hygienekrav for frisør-, hudpleie-, tatoverings- og hulltakingsvirksomhet m.v. (FOR 1998-05-06-581). 6-5-1998.
- (54) Vik LJ, Breidablik HJ, Ekeland TJ, Meland E. [Body art, health and identity development]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2004 Apr 1;124(7):960-2.
- (55) Shebani SO, Miles HF, Simmons P, Stickley J, De Giovanni JV. Awareness of the risk of endocarditis associated with tattooing and body piercing among patients with congenital heart disease and paediatric cardiologists in the United Kingdom. *Arch Dis Child* 2007 Nov;92(11):1013-4.
- (56) Kupferwasser LI, Yeaman MR, Shapiro SM, Nast CC, Sullam PM, Filler SG, et al. Acetylsalicylic acid reduces vegetation bacterial density, hematogenous bacterial dissemination, and frequency of embolic events in experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis through antiplatelet and antibacterial effects. *Circulation* 1999 Jun 1;99(21):2791-7.
- (57) Nicolau DP, Marangos MN, Nightingale CH, Quintiliani R. Influence of aspirin on development and treatment of experimental *Staphylococcus aureus* endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 1995 Aug;39(8):1748-51.



- (58) Nicolau DP, Freeman CD, Nightingale CH, Quintiliani R, Coe CJ, Maderazo EG, et al. Reduction of bacterial titers by low-dose aspirin in experimental aortic valve endocarditis. *Infect Immun* 1993 Apr;61(4):1593-5.
- (59) Levison ME, Carrizosa J, Tanphaichitra D, Schick PK, Rubin W. Effect of aspirin on thrombogenesis and on production of experimental aortic valvular *Streptococcus viridans* endocarditis in rabbits. *Blood* 1977 Apr;49(4):645-50.
- (60) Chan KL, Tam J, Dumesnil JG, Cujec B, Sanfilippo AJ, Jue J, et al. Effect of long-term aspirin use on embolic events in infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2008 Jan 1;46(1):37-41.
- (61) Chan KL, Dumesnil JG, Cujec B, Sanfilippo AJ, Jue J, Turek MA, et al. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2003 Sep 3;42(5):775-80.
- (62) Connolly DL, Choudhury A, Davis RC, Lip GY. A randomized trial of aspirin on the risk of embolic events in patients with infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2004 Mar 17;43(6):1134-5.
- (63) Taha TH, Durrant SS, Mazeika PK, Nihoyannopoulos P, Oakley CM. Aspirin to prevent growth of vegetations and cerebral emboli in infective endocarditis. *J Intern Med* 1992 May;231(5):543-6.
- (64) Tardin FA, Avanza AC, Jr., Andiao MR, Rabello SM, Cristello EM, Baltan EC, et al. Combined rTPA and aspirin therapy for intracardiac thrombosis in neonates. *Arq Bras Cardiol* 2007 May;88(5):e121-e123.
- (65) Adler A, Litmanovitz I, Bauer S, Dolfin T. Aspirin treatment for neonatal infectious endocarditis. *Pediatr Cardiol* 2004 Sep;25(5):562-4.
- (66) Pepin J, Tremblay V, Bechard D, Rodier F, Walker C, Dufresne D, et al. Chronic antiplatelet therapy and mortality among patients with infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect* 2009 Feb;15(2):193-9.
- (67) Rikshospitalet. Tromboseprofylakse hos barn med hjertefeil. Gjeldende praksis ved Rikshospitalet. 2006.